

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20234069

· 病例报告 ·

湖南省首例儿童 X 群流行性脑脊髓膜炎病例报告及文献复习

姚婷新, 刘芙蓉, 肖耿吉, 刘 静

(湖南省儿童医院感染科, 湖南 长沙 410007)

[摘要] X 群流行性脑脊髓膜炎在国内和发达国家罕见, 湖南省尚未发现相关病例报道。X 群流行性脑脊髓膜炎患者, 临床易出现病情进展迅速及危重情况, 不积极治疗易遗留严重并发症。目前没有获得许可的脑膜炎奈瑟菌 X 群疫苗。本文收集湖南省首例 X 群重症流行性脑脊髓膜炎患者的症状、体征、辅助检查和治疗经过等资料, 并结合相关文献进行复习, 旨在提高临床医生对 X 群流行性脑脊髓膜炎的认识, 早期识别、诊治该病。

[关键词] 流行性脑脊髓膜炎; X 群; 治疗; 脑膜炎奈瑟菌

[中图分类号] R512.3

First case of group X meningococcal disease in Hunan Province: case report and literature review

YAO Ting-xin, LIU Fu-rong, XIAO Geng-ji, LIU Jing (Department of Infection, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China)

[Abstract] The group X meningococcal disease is rare in China and developed countries. No related cases have been reported in Hunan Province. The disease progresses rapidly and leads to critical severity. Serious complications may occur, if not treated actively. Group X *Neisseria meningitidis* (Nm X) vaccine has not yet obtained permission at present. This paper collects data on the symptoms, signs, auxiliary examinations, and treatment process of the first patient with severe group X meningococcal disease in Hunan Province, reviews relevant literatures, so as to improve clinicians' understanding on group X meningococcal disease, conduct early identification, diagnosis and treatment of the disease.

[Key words] meningococcal disease; group X; treatment; *Neisseria meningitidis*

流行性脑脊髓膜炎(简称流脑)是脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*, Nm)感染引起的急性传染病。Nm 有 12 个公认的血清群, 是全世界许多地区细菌性脑膜炎和迅速致命败血症的主要原因^[1]。绝大多数侵袭性流脑与 6 种 Nm 血清群有关: A、B、C、W、X、Y 群^[2], A、B、C 群为主要致病菌群, X 群为次要菌群之一。近年来在撒哈拉以南几个非洲国家发生了 X 群流脑暴发流行, 但在中国和发达国家仅见零星病例。在国内, 仅 2008 年在北京市^[3]和 2015 年在浙江省^[4]分别报道了 1 例 Nm X 群流脑本土病例, 湖南省尚未发现相关病例报道。目前还没有获得许可的疫苗可以对抗 Nm X 群。现报告

1 例 2019 年某院收治的湖南省首例 X 群重症流脑本土病例, 并结合相关文献进行复习, 旨在提高临床医生对 X 群流脑的认识。

1 病历资料

1.1 入院情况 患者男性, 12 岁, 于 2019 年 3 月 12 日 17 点出现发热, 体温 40.1℃, 伴头痛、乏力, 在诊所予克林霉素抗感染治疗 2 d, 病情无好转。3 月 14 日凌晨 6 点 30 分左右出现胡言乱语、寒战、四肢抖动, 意识障碍, 于 3 月 14 日 9 点 45 分入住该院重症监护病房(ICU)。入院体查: 体温 38.8℃, 脉搏

[收稿日期] 2023-02-03

[作者简介] 姚婷新(1985-), 女(汉族), 湖南省长沙市人, 副主任医师, 主要从事小儿感染性疾病诊治研究。

[通信作者] 刘静 E-mail: ljhunancs@126.com

90 次/min,呼吸 20 次/min,血压 90/60 mmHg;体重 45 kg,神志深昏迷;全身可见散在红色皮疹,压之不褪色,无皮下结节、瘢痕,扁桃体 I 度肿大,无脓性分泌物,胸廓正常;双肺呼吸音粗,无啰音,无胸膜摩擦音,心率 90 次/min,心律齐,心音有力;腹平坦,腹部柔软无包块,肝、脾未触及;肠鸣音活跃,11 次/min;四肢活动自如,肌张力正常,末端凉,毛细血管充盈时间 3 s;双侧膝反射、跟腱反射正常,巴氏征阳性,克氏征和布氏征阴性。

1.2 流行病学史 患者籍贯湖南长沙,为长沙市芙蓉区某中学初一学生,既往身体健康,发病前几个月一直在学校内学习,无外出史,无外来人员来访,主要活动范围在学校和家,无类似病例接触史,也无外籍人员接触史。患者分别在 6 月龄时接种 A 群,3 岁时接种 A+C 群流脑疫苗。湖南省疾病预防控制中心(CDC)调查患者家人及周围同学密切接触者获悉,近 1 个月均无外出史,健康状况良好,在患者发病前后均未出现类似症状的人员。

1.3 实验室检查 外周血白细胞计数(WBC) $1.01 \times 10^9/L$,中性粒细胞比值 0.871,淋巴细胞比值 0.129,血红蛋白 131.00 g/L,血小板计数 $146.00 \times 10^9/L$ 。全血 C 反应蛋白(CRP)197.16 mg/L。脑脊液常规:混浊,潘氏试验 ++,细胞总数 $5\ 400 \times 10^6/L$,白细胞计数 $4\ 300 \times 10^6/L$,单核细胞比值 0.2,多核细胞比值 0.8。脑脊液生化:葡萄糖 0.01 mmol/L,腺苷脱氨酶 4.50 U/L,乳酸脱氢酶 137.00 IU/L,蛋白 2.91 g/L,氯 113.8 mmol/L。3 月 12 日 16 点 35 分脑脊液涂片:找到革兰阴性双球菌,疑似脑膜炎球菌。3 月 16 日脑脊液和血培养:脑膜炎奈瑟氏菌,对氨苄西林[最低抑菌浓度(MIC) $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$]、头孢曲松(MIC $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$)、氯霉素(MIC = 2 $\mu\text{g/mL}$)、美罗培南(MIC $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$)、利福平(MIC $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$)、

阿奇霉素(MIC $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$)敏感;对青霉素中介(MIC = 0.12 $\mu\text{g/mL}$);对环丙沙星(MIC = 0.25 $\mu\text{g/mL}$)、复方磺胺甲噁唑(MIC = 4/76 $\mu\text{g/mL}$)耐药。3 月 20 日 CDC 血清学鉴定为 Nm X 群。多位点序列分型(MLST):确定其序列型为 ST5。3 月 29 日头颅磁共振(MRI)检查示,右侧额颞顶枕叶部分皮质肿胀、右额叶脑白质内可见斑片状稍长的 T1 和 T2 信号影,脑膜强化不明显,见图 1。

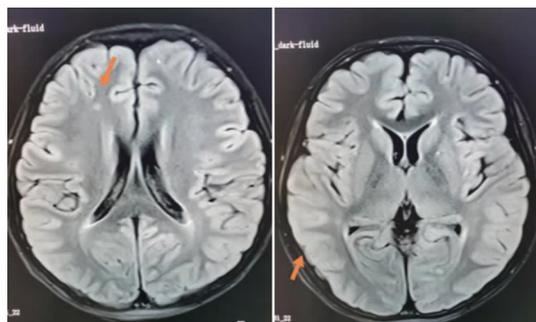


图 1 患者头颅 MRI 检查结果

Figure 1 Head MRI examination results of the patient

1.4 治疗经过 入院后诊断流脑,于 3 月 14 日予青霉素 + 头孢噻肟钠抗感染,地塞米松磷酸钠抗炎,甘露醇、甘油氯化钠降颅内压等治疗,患者出现呼吸衰竭,予呼吸机辅助通气。抗生素使用 2 d 后患者仍持续发热,深昏迷状态,3 月 16 日结合药敏结果更换抗生素为头孢曲松 + 氨苄西林,联合输血浆、白蛋白、鸡尾酒疗法等对症支持治疗。3 月 22 日体温开始稳定(见图 2),病情逐渐好转。3 月 24 日撤呼吸机,3 月 28 日患者开始恢复意识,病情逐渐好转,脑膜炎症状消失,予综合康复治疗,4 月 15 日停止使用抗生素,住院 46 d 后于 4 月 29 日出院。

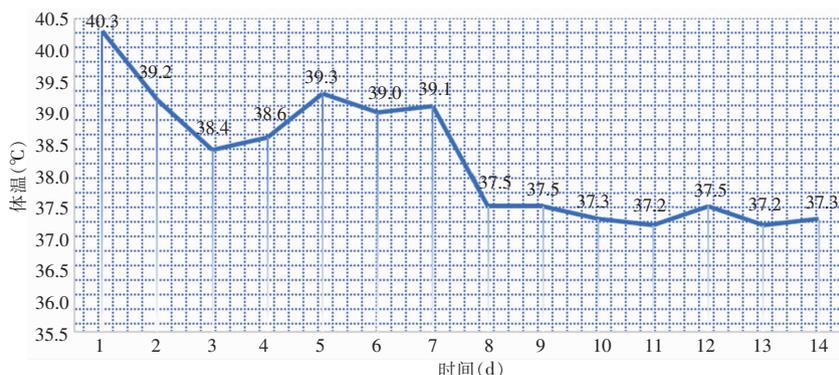


图 2 患者入院后 2 周体温曲线

Figure 2 Body temperature curve of the patient for 2 weeks after admission

1.5 并发症及随访结果 患者神志恢复后出现认知功能障碍,重度吞咽障碍 3 级(不能经口进食),语言障碍(4 岁 11 月水平),构音障碍(构音清晰下降)等并发症,予综合康复治疗,病情好转出院。出院时无发热,神志清楚,吞咽障碍恢复,认知和语言障碍好转,嘱其继续家庭康复训练。出院后 2 年电话随访,患者身体状况良好,认知和语言障碍恢复,能正常上学。

2 讨论

Nm X 群历来在非洲“脑膜炎地带”造成散发性和聚集性脑膜炎病例,在欧美发达国家和中国被认为是散发性脑膜炎的罕见病因,而湖南省近十年,流脑发病率处于历史低位,从流脑病例和健康人群中分离培养的 Nm 主要为 C 群、B 群和 w135 群,未检测出 Nm X 群^[5]。本例患儿为 12 岁儿童,既往健康状况良好,已接种流脑 A+C 群疫苗,发病前 2 个月无外出史,发病前 15 d 内亦未接触过疑似流脑病例,故可判断为本地感染病例。研究^[6]表明,Nm 的表型分类是基于荚膜多糖、脂寡糖和外膜蛋白的结构差异,Nm 进化的一个核心特征是基因组的可塑性,以及由此产生的表型多样性的可塑性。北京发现的 X 群流脑病例被证明是由 ST7 型的 A 群菌株通过重组导致包膜转换而来^[3]。推测本例血清型病例可能是由 A 群或者其他常见血清型转换而来,但需要进一步研究证实。

国内和欧美发达国家对 X 群流脑临床特征的研究较少,非洲研究报道的 X 群流脑临床特征显示,X 群流脑的临床表现主要为发热、意识障碍,抽搐。意识障碍和抽搐较 A 群流脑更常见,男性更容易发病,平均年龄为 5~14 岁,1~9 岁的儿童是受影响最严重的年龄组。相比 A 群流脑,X 群流脑更容易发生致命性的结局,病死率更高。较流行期间,非流行期间发生的 X 群流脑病死率更高,预后更差^[7]。本例患者在非流脑流行期间发病,临床表现主要为发热和意识障碍,病情进展迅速,发热时间长,出现严重的并发症,预后极差。因此,需要特别关注非流行期间,出现迅速进展的重症脑膜炎时需要考虑 X 群流脑的可能。

X 流脑的诊断主要是通过对脑脊液 Nm 进行聚合酶链反应(PCR)鉴别出 Nm X 进行诊断。国内及非洲报道的 Nm X 群菌株对青霉素 G、阿莫西林、头孢曲松敏感^[4,7],但 Chen 等^[8]研究发现,Nm 对抗菌

药物的耐药性正在增加,在中国脑膜炎奈瑟菌对喹诺酮类药物的耐药率很高(>70%),超过一半的分离株通过 3 种共生奈瑟菌属的耐喹诺酮基因(*gyrA*)水平转移而获得耐药性,对青霉素的敏感性下降。有文献^[6]报道 X 群流脑脑脊液很少出现明显化脓性改变,本例患者 NmX 对青霉素中度敏感,对头孢曲松敏感,对环丙沙星和复方磺胺甲噁唑耐药,且脑脊液出现明显化脓性改变,提示要尽早完善脑脊液检查及 Nm 血清分群检查,为诊断和治疗提供依据。

儿童 X 群流脑的抗菌药物治疗方案主要有青霉素或头孢曲松。本例患者发病 2 d 后出现昏迷,尽管发病初期,诊所立即使用了抗生素克林霉素治疗,但仍未能避免病情迅速加重而出现昏迷。入院后予经验性使用青霉素和头孢噻肟抗感染,但患者体温控制不理想,症状无明显好转,待血培养结果明确 Nm X 药敏后,选用头孢曲松联合氨苄西林治疗,患者症状逐渐好转。提示在使用抗生素治疗脑膜炎球菌之前需尽早确定 Nm X 群菌株对青霉素和第三代头孢的敏感性。Nm 对头孢曲松的耐药率相对较低,可作为推荐使用药物。环丙沙星、利福平和头孢曲松被推荐用于全世界侵袭性脑膜炎球菌(invasive meningococcal disease, IMD)病例密切接触者的化学预防,以有效和迅速地控制 IMD 传播^[9]。鉴于环丙沙星和磺胺药物的耐药性,本研究对接触该患者的家属、同学及医务人员使用利福平预防性治疗,未出现流脑继发病例。因此可推荐利福平作为预防 Nm X 感染的药物。

X 群流脑并发症为休克、昏迷和运动感觉障碍,病死率高于 A 群流脑^[7]。本患者为青少年,既往健康,免疫力正常,但出现了认知障碍、运动感觉缺陷、吞咽困难等严重并发症,其中吞咽困难是之前文献没有报道的。患者出现严重并发症,不能用药物敏感性、年龄来解释,且患者的密切接触者均未发现感染 Nm X 群。人类遗传易感基因在脑膜炎奈瑟菌感染易感性中起作用^[10],建议对这种严重流脑患者进行基因测序检测,收集更完整的临床观察结果开展进一步的研究。

Nm X 群感染中枢神经系统是致命的,进展非常快,尽管使用敏感抗生素起到很重要作用,患者神志恢复,但仍存在很严重的后遗症。因此,在非传染病暴发年代,对进展快、病情危重的脑膜炎仍需考虑流脑的可能,争取早诊断、早治疗,有针对性地选择抗菌药物治疗。同时需要加强对 Nm 血清群的监测,特别警惕新变种的出现,并为疾病暴发的预防和

控制提供证据,指导快速公共卫生干预,防止耐药性 Nm 感染。

致谢:衷心感谢湖南省 CDC 对本次调查给予的支持与帮助。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Ceyhan M, Gürler N, Ozsurekci Y, et al. Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, hemophilus influenzae type B and *Streptococcus pneumoniae* during 2005 – 2012 in Turkey. A multicenter prospective surveillance study[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(9): 2706 – 2712.
- [2] Tzeng YL, Stephens DS. A narrative review of the W, X, Y, E, and NG of meningococcal disease: emerging capsular groups, pathotypes, and global control[J]. Microorganisms, 2021, 9(3): 519.
- [3] Zhu BQ, Yao PP, Zhang LY, et al. Genetic analysis of *Neisseria meningitidis* sequence type 7 serogroup X originating from serogroup a[J]. Infect Immun, 2017, 85(6): e01019 – 16.
- [4] 张恒, 潘金仁, 姚莘莘, 等. 浙江省首例 X 群流行性脑脊髓膜炎病例调查分析[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(6): 579 – 580.
- Zhang H, Pan JR, Yao PP, et al. Investigation and response for the first case of group X meningococcal disease in Zhejiang province[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2015, 49(6): 579 – 580.
- [5] 戴德芳, 李放军, 夏昕, 等. 1951—2016 年湖南省流行性脑脊髓膜炎流行病学特征及菌群变迁趋势分析[J]. 实用预防医学, 2017, 24(12): 1440 – 1442.

Dai DF, Li FJ, Xia X, et al. Epidemiological features of meningococcal meningitis and trend of serogroup switching of *Neisseria meningitidis* strains in Hunan Province, 1951 – 2016[J]. Practical Preventive Medicine, 2017, 24(12): 1440 – 1442.

- [6] Roupheal NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology[J]. Methods Mol Biol, 2012, 799: 1 – 20.
- [7] Delrieu I, Yaro S, Tamekloé TAS, et al. Emergence of epidemic *Neisseria meningitidis* serogroup X meningitis in Togo and Burkina Faso[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19513.
- [8] Chen ML, Zhang C, Zhang X, et al. Meningococcal quinolone resistance originated from several commensal *Neisseria* species[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(2): e01494 – 19.
- [9] Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(10): CD004785.
- [10] Hodeib S, Herberg JA, Levin M, et al. Human genetics of meningococcal infections[J]. Hum Genet, 2020, 139(6 – 7): 961 – 980.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:姚婷新,刘芙蓉,肖耿吉,等.湖南省首例儿童 X 群流行性脑脊髓膜炎病例报告及文献复习[J].中国感染控制杂志, 2023, 22(12): 1530 – 1533. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20234069.

Cite this article as: YAO Ting-xin, LIU Fu-rong, XIAO Geng-ji, et al. First case of group X meningococcal disease in Hunan Province: case report and literature review[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(12): 1530 – 1533. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20234069.